

Az osteoporosis gyógyszeres kezelése – 2011

Lakatos Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A csonttrikulás a lakosság 9%-át érinti Magyarországon. Mindez közel 100 000 osteoporoticus csonttörést eredményez évente, amelyek közül a csípőtáji törések egy éven belüli közvetett mortalitása meghaladja a 35%-ot. Az osteoporosis közvetlen költségei éves szinten elérik a 25 milliárd forintot. Érthető, hogy a törési kockázat bármilyen költséghatékony csökkentése, az életminőség javításán túl, jelentős anyagi előnyökkel is jár. Erre a célra számos gyógyszer áll rendelkezésünkre napjainkban. Az osteoporosis gyógyszeres kezelésének középpontjában jelenleg a biszfoszfonátok állnak, amelyek erős antireszorptív tulajdonságúak, így a gyors csontvesztést és a törékenységet hatékonyan mérséklék. A közelmúltban regisztrált denosumab a RANK-ligandot semlegesítő hatásával éri el ugyanezt, azonban a kétféle hatóanyag között számos különbség fedezhető fel. A stroncium egyedülállóan új szintre állítja be a csontanyagcserét, azáltal a nem gyors csontvesztő, de fokozott törési kockázatú betegeknek is hatékony kezelési mód lehet. A kifejezetten súlyos vagy más kezelésre nem reagáló osteoporoticus betegek kezelésére pedig jól bevált a tisztán anabolikus teriparatid. Bizonyos esetekben a női hormonpótlásnak, a raloxifennek, a tibolonnak és a kalcitoninnak is van helye a csonttrikulás terápiájában. Orv. Hetil., 2011, 152, 1320–1326.

Kulcsszavak: osteoporosis, biszfoszfonátok, denosumab, stroncium, teriparatid

Pharmacologic treatment of osteoporosis – 2011

Osteoporosis affects approximately 9% of the population in Hungary resulting in about 100 000 osteoporotic fractures annually. Thirty-five percent of patients with hip fractures due to osteoporosis will die within 1 year. Direct costs of osteoporosis exceed 25 billion forints per year. Apparently, cost-effective reduction of bone loss and consequent fracture risk will add up to not only financial savings but improvement in quality of life, as well. A number of pharmacological modalities are available for this purpose. The mainstay of the treatment of osteoporosis is the bisphosphonate group that includes effective anti-resorptive compounds mitigating bone loss and fragility. The recently registered denosumab exhibits similar efficacy by neutralizing RANK ligand, however, marked differences can be observed between the two drug classes. Strontium has a unique mechanism of action by rebalancing bone turnover, and thus, providing an efficient treatment option for the not fast bone losers who are at high fracture risk. The purely anabolic teriparatide is available for the extremely severe osteoporotic patients and for those who do not respond to other types of therapy. Older treatment options such as hormone replacement therapy, raloxifene, tibolone or calcitonin may also have a restricted place in the management of osteoporosis. Orv. Hetil., 2011, 152, 1320–1326.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, denosumab, strontium, teriparatide

(Beérkezett: 2011. május 17.; elfogadva: 2011. június 17.)

A szerkesztőség felkérésére készült közlemény.

Rövidítések

25OHD = 25-hidroxi-kolekalciferol; BMD = (bone mineral density) csontsűrűség; FRAX® = (WHO Fracture Risk Assessment Tool) csonttörési kockázatbecslő szoftver; GLP-1 = glukagonszerű peptid 1; HPK = női hormonpótló kezelés;

IUD = intrauterin eszköz; ONJ = (osteonecrosis of the jaw) állkapocscsont-osteonecrosis; PTH = parathormon; RANK = receptoraktivátor nukleáris faktor kappa-B; RANKL = RANK-ligand; SERM = szelektív ösztrogénreceptor-modulátor

A farmakológiai beavatkozási lehetőségek széles spektruma áll ma már rendelkezésünkre a csontritkulás megelőzésére és kezelésére (1. táblázat). Tekintettel a megbetegedés gyakoriságára, valamint arra a tényre, hogy számos betegség okoz következményes (szekunder) osteoporosist, a beavatkozás lehetőségeinek ismerete a nem kifejezetten ezen a szakterületen működő gyakorló orvos számára is alapvető fontosságú. Ha még azt a tényt is hozzáveszem, hogy 2010-ben Magyarországon a combcsonttörés vezette a társadalombiztosításnak legtöbbbe kerülő betegségek tízes listáját, majdnem 13 milliárdos költséssel, akkor igazán érthetővé válik ennek a területnek a fontossága.

Az osteoporosis prevenciója

Izomerő, koordináció, elesés

A csonttömeg megőrzése szempontjából kiemelkedően fontos a rendszeres testedzés. Ez a megfelelő intenzitású és frekvenciájú rendszeres (legalább hetente háromszor végzett) aerobik jellegű mozgásformát jelent elsősorban [1]. Lényeges – főleg időskorban – az immobilizáció kerülése, illetve az immobilitás megszüntetése lehetőség szerint hét napon belül [2]. A csonttörések megelőzésének hatékony eszköze a környezet akadály/botlás/csúszás mentesítése [3], és fokozott esési kockázat esetén az egyéb (például esési kockázatot növelő gyógyszeres kezelés) okok keresése és elkerülése [1, 2], valamint a D-vitamin-hiány korrekciója [4].

Étkezés, életmód

Alapvetően fontos a napi 1000–1500 mg kalcium bevétele étkezéssel, szükség esetén gyógyszeres kiegészítéssel [5]. Az utóbbi időben elterjedt nézet ellen – miszerint a kalciumbevitel fokozza a szív- és érrendszeri megbetegedések gyakoriságát – szakmai szempontból fel kell lépni, mivel az ezt kijelentő közlemény [6] alapvetően hibás (a betegek közel fele nem szedte a kalciumot, illetve a cardiovascularis eseményeket a betegek önbevallása alapján, verifikálás nélkül regisztrálták), valamint ennek ellenkezőjét számos cikk állítja [7, 8, 9, 10].

Lényeges a napi minimum 30 perc szabad levegőn tartózkodás, napfény-expozícióval [5], illetve szükség esetén napi 800–2000 NE D₃-pótlással [5], a megfelelő B₁₂- és folsavellátottság biztosítása [11], a dohányzás elhagyása [12] és a jelentős, gyors testsúlycsökkenés kerülése [13].

Gyógyszerek

A korral járó csontvesztés és a törések mérséklése szempontjából fontos, hogy csak a valóban szükséges gyógyszereket szedje a beteg a gyógyszer indukálta osteoporosis és az esések okozta törések megelőzésére. Ebből a szempontból kiemelendők a glükokortikoidok, a gli-tazonok, az l-tiroxin, a szedatívumok, az orthostasiszt okozó szerek, az antiepileptikumok, az antidepresszánsok és a protonpumpagátlók [14, 15].

Bázisterápia

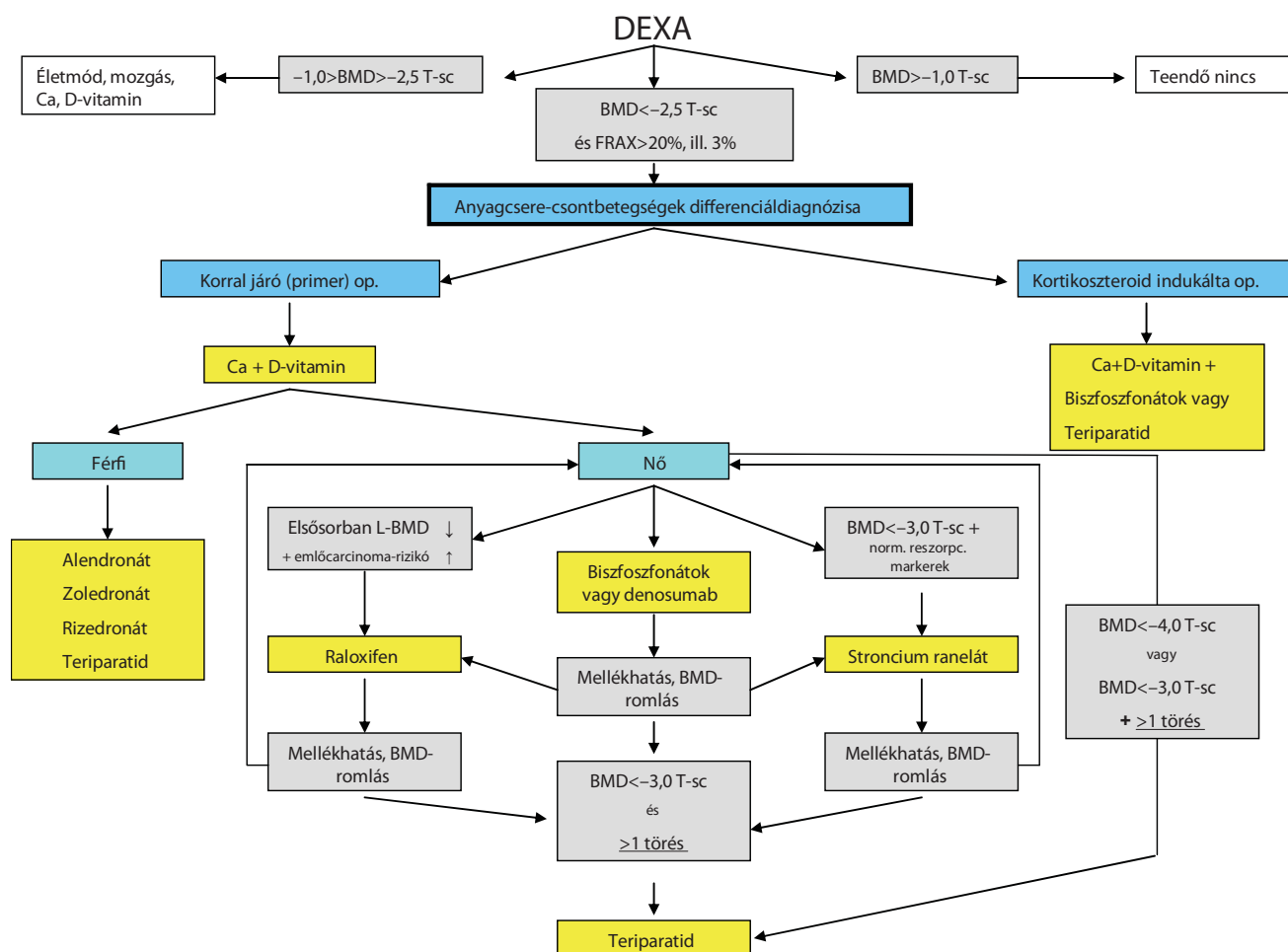
Az osteoporosis bázisterápiája alatt a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitelt értjük, amely minden csontritkulás-kezelés alapja és elhagyhatatlan velejárója. A hazai, átlagosan napi 400–600 mg-os kalciumfogyasztás mellett szükséges a kiegészítés 1000–1500 mg-ra [5]. Férfiak esetében legyünk óvatosabbak, mert napi 1300–1500 mg kalciumbevitel fölött fokozódik a prosztatacarcinoma gyakorisága [16]. A kalciumkiegészítést érdemes kalcium-citrát formájában alkalmazni, mivel annak felszívódása nem függ a pH-tól, nem okoz gastrointestinalis panaszokat, és a vizelettel távozó citrát a kalcium-vesekövesség ellen is véd. A kalcium kielégítő felszívódásához a bélrendszerből jó D-vitamin-ellátottság szükséges. Magyarországon a 60 év felettiek 50–70%-a D-vitamin-hiányos. Kezelés céljára általában napi 800–2000 NE D-vitamin ajánlott, de súlyos esetben akár 2000–4000 NE [5]. Bár a kolekalciferol alkalmas az osteoporosis kezelésére, a hidroxilált D-vitaminok (alfa-kalcidol és kalcitriol) előnyösebbek lehetnek idősebb, 65 év feletti, osteoporosisban szenvedő betegek esetén, akiknek a vesefunkciója beszűkült. A D-vitamin-hiánynak számos egyéb hátrányos következménye van, mint például egyes daganatok gyakoriságának növekedése, romló bálkamra-funkció, emelkedő vérnyo-

1. táblázat | Az osteoporosis kezelésében alkalmazott gyógyszerek igazolt hatékonysága a vertebrealis és a nonvertebrealis törési kockázat csökkentésében

	Ösztrogén	Raloxifen	Alendronát	Rizedronát	Ibandronát	Zoledronát	Stroncium	Teriparatid	PTH 1-84	Denosumab
Vertebrealis	+++ [17]	+++ [55]	+++ [53]	+++ [52]	+++ [50]	+++ [49]	+++ [41]	+++ [34]	+++ [37]	+++ [33]
Nonvertebrealis	+++ [17]	–	+++ [54]	+++ [52]	++ [50]*, [51]	+++ [49]	+++ [42]	csípő ++ [34] nonvert. +++ [34]	–	+++ [33]

*A nők egy alcsoportjában (T-score <–3,0) nonvertebrealisan is hatékony volt.

+++ = A szintű bizonyítékkal alátámasztott; ++ = B szintű bizonyítékkal alátámasztott; – = nem bizonyított.



1. ábra

Az osteoporosis terápiájának algoritmus [56]. A „FRAX>20%, ill. 3%” jelentése: A FRAX® csonttörési kockázatbecslő rendszer szerinti egyéni törési kockázat értéke általánosságban >20%, illetve csípőtáji törés vonatkozásában >3%

BMD = (bone mineral density) csontsűrűség. T-sc = T-score

más, fokozódó glükózzintolerancia, egyes fertőzések gyakoribbá válása stb.

Gyakori elesés esetén ajánlott a szérumszint-25-OH-D-vitamin mérése, amely legyen >30 ng/ml (75 nmol/l) [5]. Tartós (>3 hónap, >7,5 mg/nap prednizolonekvivalens) glükokortikoidterápia esetén fontos az alapbetegség kezelése mellett a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel [14]. Glitazonterápia esetén célszerű annak a csontra kifejtett negatív hatását metformin és/vagy GLP-1-analóg adásával kompenzálni [14].

Specifikus terápia

Női hormonpótló kezelés

A női hormonpótló kezelés (HPK) alkalmazása az osteoporosis terápiájában jelentősen visszaszorult az elmúlt 10 évben, annak ellenére, hogy ez a bizonyítékokkal legjobban alátámasztott kezelési forma a női csontvesztés esetén [17]. Ennek elsősorban az az oka, hogy a nagyszámú beteg vizsgálatán alapuló tanulmányok szerint a kombinált (ösztrogén+gesztrogén) kezelést

kapó, idősebb (>60 év), nagyobb testtömegű populációban emelkedik az invazív emlőcarcinoma, a coronariabetegség, az agyvérzés, a tüdőembólia és az epekövesség gyakorisága a placebóval kezelt csoporthoz viszonyítva. Ugyanakkor, a kezelt körében jelentősen csökken a csonttörések és a vastagbélrák előfordulása. Az előnyök és hátrányok összevetésekor a morbiditás jelentősebb volt a teljes kezelt csoportban, miközben a mortalitás nem mutatott szignifikáns különbséget. A kockázatfokozódás döntően a kombinált ösztrogén/gesztrogén kezelés esetén igazolható, főként azoknak a nőknek az esetében, akik a menopausa után több mint tíz évvel kezdték a hormonterápiát. Az ösztrogénmonoterápiában részesülők esetében kedvező vagy semleges hatás volt igazolható, kivéve a stroke és a mélyvénás thromboembolia eseteit. Az a tény, hogy a konjugált ösztrogén-monoterápiában részesülő csoportban kedvezőbb összehatást találtak, mint a kombinált kezelésben részesültek körében, arra utalhat, hogy az ösztrogénnel együtt alkalmazott gesztrogén játszik főszerepet az emlőtumorkok és a cardiovascularis szövődmények kockázatának emelkedésében.

A női hormonkezelést elsősorban a klimaxszindróma kezelésére alkalmazzuk, amely nem mellesleg védi a csontrendszert is. Méheltávolításon átesett nők számára ösztrogén-monoterápia javasolt, míg nem hysterectomizált, menopausa után tíz éven belüli, illetve 60 évnél fiatalabb nők számára kombinált hormonterápia ajánlott, amely esetében célszerű a gesztagént nem szisztémásan, lehetőség szerint lokálisan (IUD) alkalmazni.

Egyéb, az ösztrogénreceptoron ható molekulák

A tibolon egy szintetikus szteroidmolekula, amely ösztrogén, gesztagén és androgén hatású metabolitok csúszék. Körülbelül 50%-kal csökkenti a csigolyatörések számát, azonban más csontterületeken nem hat, és fokozza a thromboemboliás szövődmények számát is [18], ezért alkalmazása osteoporosisban háttérbe szorult. Csakúgy, mint a raloxifen, amely az első szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (SERM), de amely szintén csak a vertebalis törések kockázatát csökkenti [19]. A raloxifen ugyanakkor csökkenti az emlőrák előfordulási gyakoriságát. Több újabb SERM-et fejlesztettek ki, amelyek közül egyesek (arxoxifen) nem bizonyultak jobbnak, mint a raloxifen [20], mások (bazedoxifen, lasofoxifen) viszont talán igen [21, 22]. Ezek esetleges közeli regisztrációja fogja eldönteni, hogy bekerülnek-e a terápiás fegyvertárunkba.

Biszfoszfónátok

A biszfoszfónátok képezik ma a csonttritkulás kezelésének fő vonalát (1. ábra). Az ilyen terápiás indikációval rendelkező második generációs aminobiszfoszfónátok a mevalonsav biokémiai útvonalon belül (amely azonos a koleszterinszintézis útvonalával, ahol a statinok is hatnak) a farnezil pirofoszfátáz enzimét gátolják, és így megakadályozzák a preniláció folyamatát, amely viszont elengedhetetlen a csontbontó osteoclast citoskeletonjának szerveződéséhez és a csonthoz való kötődéséhez [23]. Ennek hiányában a csontbontás jelentősen csökken.

A biszfoszfónátok napjainkban tablettás és injekciós formában állnak rendelkezésre. Az alendronátot és rizedronátot hetente egyszer, az ibandronátot havonta egyszer kell orálisan alkalmazni. Az ibandronát háromhavonta egyszeri intravénás injekciós formában is elérhető. A zoledronátot pedig csak évente egyszer egy rövid infúzióban adagoljuk. A biszfoszfónátok a csigolyatörések kockázatát átlagosan 50–70%-kal, a combnyak-töréseket 40–50%-kal, a nem vertebalis törések kockázatát 20–30%-kal csökkentik [24]. A parenteralis formák eredményei általában jobbakként, ami részben azzal is magyarázható, hogy ebben az esetben a compliance nem játszik szerepet a törési kockázat csökkentésében.

A biszfoszfónátok hatékonyak a glükokortikoidok okozta osteoporosisban (regisztráltak az alendronát és zoledronát) [25, 26], illetve a férfiak csonttritkulásában (regisztráltak az alendronát, rizedronát és zoledronát) is [27, 28, 29]. Mindegyik biszfoszfónát esetében szükséges a kezelés kiegészítése D-vitaminnal, illetve kalciummal az erélyes antireszorptív hatás következtében kialakuló szekunder hyperparathyreosis csökkentésére.

A biszfoszfónátokat elsősorban jelentősen fokozott csontreszorpció és törési kockázat esetében alkalmazzuk. Fontos azonban megjegyezni, hogy a biszfoszfónátok biológiai felezési ideje hosszú, azaz tartósan a csontszövetben maradnak, és így hatásuk is tartós, minimum két-három éves időtartamú. A zoledronát esetében hároméves kezelés hatása akár hat évig is megfigyelhető [30].

Az utóbbi időben felmerült, hogy a biszfoszfónátok esetleg állkapocscsont-osteonecrosist (ONJ), atípusos subtrochantericus femurtöréseket, pitvarfibrillációt vagy oesophaguscarcinomát okozhatnak (ez utóbbi az orálisan adagoltakra vonatkozna) [31]. A valóság az, hogy ezen mellékhatásokat vagy nem sikerült egyértelműen igazolni (pitvarfibrilláció, oesophaguscarcinoma), vagy olyan mértékben ritkák (ONJ, subtrochantericus törések), hogy a gyógyszer-csoport előnyei messze meghaladják a potenciális hátrányokat. Természetesen, a mellékhatások ismerete fontos a gyakorlat szempontjából, hogy a mégoly ritkákat is elkerülhessük alkalmazásánál. A jelenlegi ajánlások szerint három-öt éves biszfoszfónátkezelés után – amennyiben a csonttömeg-csökkenés megállt, és további törések nem jelentkeztek a kezelés alatt – terápiás szünetet lehet tartani [32].

A RANK-ligand-ellenes monoklonális antitest, a denosumab

A 2010-ben regisztrált denosumab a ma ismert egyik legerélyesebb csontbontást előidéző természetes faktor, a receptoraktivátor nukleáris faktor kappa-B ligand (RANKL) semlegesítője. A RANKL gátlásával csökken a csontbontó osteoclastok érse és aktivitása, ennek eredményeképpen a csontbontás sebessége és végső soron a csontok törékenysége. A leghatékonyabb biszfoszfónátokhoz hasonló mértékű töréskockázat-csökkentés érhető el denosumab alkalmazásával [33]. Az antireszorptív hatás jelentősebb, mint az alendronátkezelés esetében, mind a csontbontást tükröző laboratóriumi markerek, mind a csonttömeg, illetve csonttömeg alakulását tekintve [34]. A denosumab a csont trabecularis állománya mellett a corticalis csontállományra is markáns hatást fejt ki [35], ami döntő a csont szilárdsága szempontjából. Veselégtelenség esetén nem változik a gyógyszer farmakokinetikája, ezért vesebetegyeknek is adható [36].

A denosumab hatása reverzibilis, azaz ha hat hónap elteltével a beteg nem kap újabb injekciót, a csontanyagcsere visszaáll a kezelés előtti szintre. Ez jelentős

különbség a biszfoszfonátokkal szemben. A reverzibilitásnak, azaz a hosszan elnyúló hatás hiányának akkor lehet jelentősége, ha a későbbi csontanabolikus kezelés potenciálisan felmerül. Mivel a biszfoszfonátok a hosszú hatástartamukkal lassítják az anabolikus hatás kifejlődését, ilyen esetekben előnyösebb lehet a denosumab-kezelés. Egyébként a hathavonkénti egyszeri subcutan (sc.) adagolás kedvező a betegek adherenciája szempontjából is. Az eddig felderített mellékhatások száma kevés és azok enyhék. A denosumab olyan gyors csontvesztő betegeknek ajánlott, akiknél fontos a hatás reverzibilitása, a corticalisra való hatékonyság, illetve biszfoszfonátintolerancia vagy -kezelési eredménytelenség tapasztalható.

Teriparatid és PTH

A parathormont (84 aminosav) vagy az első 34 aminosavat tartalmazó polipeptidjét, a teriparatidet intermittálóan alkalmazva, tisztán anabolikus, azaz csontépítő hatást érünk el. A naponta egyszer adott sc. injekció jelentősen növeli a csonttömeget és 50–90%-kal csökkenti a csontok törési kockázatát [37]. A teriparatid hatékonysága független az életkortól, a kiinduláskor mért csontsűrűségtől és a korábbi csigolyatörések számától. A teriparatid javítja mind a corticalis, mind a trabecularis csontállomány szerkezetét. A teriparatid-kezelés elhagyása után is tartósan alacsony marad az új csigolyatörések kialakulásának kockázata a postmenopausalis osteoporosisban szenvedőkön még körülbelül 2,5 évig. Biszfoszfonátokkal együtt adva azok rontják a teriparatid hatását, így az együttadás nem javasolt. Ugyanakkor, 18 hónapos teriparatidkezelés után a megnövekedett csontsűrűséget stabilizálhatja a teriparatid után alkalmazott anti-reszorptív terápia. A teriparatid férfiakon [38] és glükokortikoid indukálta [39] osteoporosisban szenvedőkön is hatékony. A nagy törési kockázatú vagy más készítményekre nem megfelelően reagáló betegnél célszerű ezt a kezelési formát alkalmazni, a jelen európai szabályozás szerint maximum 18 hónapig.

A teljes peptid, az 1-84-parathormon hazánkban nincs forgalomban. Az eddigi tapasztalatok lényegesen kedvezőtlenebbek, mint a teriparatiddal, mivel a non-vertebrális törések esetében hatékonysága nem igazolódott, és a mellékhatások, elsősorban a hypercalcaemiák száma is gyakoribb [40].

Stroncium ranelát

A periódusos rendszerben a kalciumhoz közel álló stroncium a csontképzés és a csontbontás egyidejű befolyásolásán keresztül más szintre állítja be a csontanyagcserét, amelynek eredményeképpen a csontátépülés egyensúlya eltolódik a csontképződés irányába, és növekszik a csonttömeg [41, 42]. A ranelinsavra csak a felszívódás érdekében van szükség. A csonttömeg

jelentősen növekszik, ám ennek körülbelül 50%-a artefaktum, ami a stronciumatom nagyobb méretéből következően befolyásolja az abszorpciometrián alapuló denzitometriás méréseket. A maradék 50% azonban valós csonttömeg-növekedés, amelynek következtében 30–70%-os csonttöréskockázat-csökkenés következik be a kezelés során [41, 42]. Ebben azonban valószínűleg annak is szerepe van, hogy ez a készítmény pozitívan hat a corticalis csontállományra, amely a csontszilárdság alapvető tényezője. Ez a pozitív hatás akár 10 éves kezelés során is megmarad [43]. A stronciumranelát-terápia hatékonysága nem függ a menopausa kezdetétől eltelt időtől, az osteoporosis súlyosságától vagy attól, hogy korábban volt-e törés vagy sem. A stronciumkezelés olyan késői menopausában lévő osteoporoticus nőknek javasolt, akiknek a csontreszorpciója nem kifejezetten gyors, de a törési kockázatuk fokozott.

Egyéb készítmények

A kalcitonin mint anti-reszorptív szer alkalmazása visszaszorult az utóbbi években, mivel a jelenleg használt készítmények hatékonysága jóval nagyobb. A kalcitonint elsősorban akut csigolyakompresszió esetén alkalmazzuk napi 200 IU intramuscularis (im.) dózisban két hétig [44] a csontreszorpció csökkentésére és a fájdalom mérséklésére. A tiazidok továbbra is hasznosak a kalciumegyensúly javítására, mivel a vizelettel történő kalciumvesztést csökkentik, és így a törési kockázatot is [45]. Osteoporoticus és hyperlipidaemiás, illetve diabeteses vagy ischaemiás szívbeteg esetében a statinkezelés a csontszövetre is jótékony hatású lehet, bár ez nem teljesen bizonyított [46].

A nem kellően hatásos terápia megítélése

A nem megfelelően hatékony kezelés megítélése az osteoporosis vonatkozásában nem könnyű feladat. Az ajánlások szerint a csontsűrűség több mint 5%-os csökkenése egy év alatt [47, 48], illetve kettő vagy több osteoporoticus törés bekövetkezése hároméves kezelési idő alatt [48] a hatástalanság jele. Vertebrális törés vonatkozásában progresszióknak minősül a csigolyatest magasságának további 10%-kal vagy legalább 2 mm-rel történő csökkenése [48]. A reszorpciós laboratóriumi paraméterek (elsősorban a szérumbéta-crosslaps) kiértékelő csökkenésének hiánya is idesorolható [47, 48].

Összefoglalva: A korral járó csonttritkulás esetében a megfelelő kalcium- és D-vitamin-ellátottság az osteoporosis-kezelés alapja. Idősebb, csökkent vesefunkciójú betegek számára a hidroxilált D-vitaminok előnyösebbek lehetnek. Ha a menopausaszindróma tünetei jelen vannak, a női hormonterápia ajánlott, amely nem mellel a csontrendszert is védeni fogja. A menopausa tüneteinek elmúltával, különösen, ha az emlőrák

kockázata fokozott és a vertebrealis osteoporosis dominál, raloxifen adható. Jelentős csontreszorpció és fokozott törési kockázat esetében a biszfoszfonátok részesítendőek előnyben, mint rendkívül érélyes antireszorptív szerek. Minden osteoporosis-terápiát, de különösen a biszfoszfonátkezelést célszerű minden esetben D-vitaminnal kiegészíteni. Parenteralis biszfoszfonát javasolt, ha az orális készítmények mellett gastrointestinalis mellékhatások jelentkeznek vagy rossz a beteg compliance-e. Ha fokozott a csontbontás és az antireszorptív hatás gyors reverzibilitása fontos, és különösen a corticalis csontozatra szeretnénk hatni, akkor a denosumab a választandó antireszorptív szer. Csökkent csonttömegű, fokozott törési kockázatú, de nem gyors csontreszorpciójú betegeken a stroncium ranelát jó választás. Nagyon súlyos (T-score <-4,0) osteoporosisban, illetve antireszorptív kezelés mellett is törést elszenvedett betegek esetében a teriparatid alkalmazása szükséges. Az osteoporosis gyógyszeres kezelése mellett azonban nem szabad megelégedezni a megfelelő fájdalomcsillapításról, illetve a segédeszközöknek (ortézisek, csípővédő nadrág), a fizioterápiának és a rehabilitációnak a csonttrikulázos beteg komplex kezelésében betöltött szerepéről sem.

Irodalom

- [1] Nikander, R., Sievänen, H., Heinonen, A. és mtsai: Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. BMC Med., 2010, 8, 47.
- [2] Prior, J. C., Barr, S. I., Chow, R. és mtsai: Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 5. Physical activity as therapy for osteoporosis. Canad. Med. Assoc. J., 1996, 155, 940–944.
- [3] Stevens, J. A., Olson, S.: Reducing falls and resulting hip fractures among older women. MMWR Recomm. Rep., 2000, 49 (RR-2), 3–12.
- [4] Audran, M., Briot, K.: Critical reappraisal of vitamin D deficiency. Joint Bone Spine, 2010, 77, 115–119.
- [5] Bonjour, J. P., Guéguen, L., Palacios, C. és mtsai: Minerals and vitamins in bone health: the potential value of dietary enhancement. Br. J. Nutr., 2009, 101, 1581–1596.
- [6] Bolland, M. J., Avenell, A., Baron, J. A. és mtsai: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. Br. Med. J., 2010, 341, c3691.
- [7] Wang, T. K., Bolland, M. J., van Pelt, N. C. és mtsai: Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. J. Bone Miner. Res., 2010, 25, 2501–2509.
- [8] Lewis, J. R., Calver, J., Zhu, K. és mtsai: Calcium supplementation and the risk of atherosclerotic vascular disease in older women: Results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. J. Bone Miner. Res., 2011, 26, 35–41.
- [9] Manson, J. E., Allison, M. A., Carr, J. J. és mtsai: Women's Health Initiative and Women's Health Initiative-Coronary Artery Calcium Study Investigators: Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women's Health Initiative. Menopause, 2010, 17, 683–691.
- [10] Wang, L., Manson, J. E., Song, Y. és mtsai: Systematic review: Vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann. Intern. Med., 2010, 152, 315–323.
- [11] Sato, Y., Honda, Y., Iwamoto, J. és mtsai: Effect of folate and methylcobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. J. Am. Med. Assoc., 2005, 293, 1082–1088.
- [12] North American Menopause Society: Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause, 2010, 17, 25–54.
- [13] LaFleur, J., McAdam-Marx, C., Kirkness, C. és mtsai: Clinical risk factors for fracture in postmenopausal osteoporotic women: a review of the recent literature. Ann. Pharmacother., 2008, 42, 375–386.
- [14] Mazziotti, G., Canalis, E., Giustina, A.: Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. Am. J. Med., 2010, 123, 877–884.
- [15] Silverman, S. L., Lane, N. E.: Glucocorticoid-induced osteoporosis. Curr. Osteoporos. Rep., 2009, 7, 23–26.
- [16] Straub, D. A.: Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. Nutr. Clin. Pract., 2007, 22, 286–296.
- [17] North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause, 2010, 17, 242–255.
- [18] Lazovic, G., Radivojevic, U., Marinkovic, J.: Tibolone: the way to beat many a postmenopausal ailments. Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9, 1039–1047.
- [19] Messalli, E. M., Scaffa, C.: Long-term safety and efficacy of raloxifene in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: an update. Int. J. Womens Health, 2010, 1, 11–20.
- [20] Kendler, D. L., Palacios, S., Cox, D. A. és mtsai: Arzoxifene versus raloxifene: effect on bone and safety parameters in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos. Int., 2011 March 4. (Epub ahead of print.)
- [21] Palacios, S.: Efficacy and safety of bazedoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Curr. Med. Res. Opin., 2010, 26, 1553–1563.
- [22] Swan, V. J., Hamilton, C. J., Jamal, S. A.: Lasofexifene in osteoporosis and its place in therapy. Adv. Ther., 2010, 27, 917–932.
- [23] Dunford, J. E., Kwaasi, A. A., Rogers, M. J. és mtsai: Structure-activity relationships among the nitrogen containing bisphosphonates in clinical use and other analogues: time-dependent inhibition of human farnesyl pyrophosphate synthase. J. Med. Chem., 2008, 51, 2187–2195.
- [24] Eastell, R., Walsh, J. S., Watts, N. B. és mtsai: Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. Bone, 2011 Feb 22. (Epub ahead of print.)
- [25] Reid, D. M., Devogelaer, J. P., Saag, K. és mtsai: HORIZON investigators: Zoledronic acid and risendronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial., 2009, 373, 1253–1263.
- [26] Stoch, S. A., Saag, K. G., Greenwald, M. és mtsai: Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. J. Rheumatol., 2009, 36, 1705–1714.
- [27] Orwoll, E., Ettinger, M., Weiss, S. és mtsai: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N. Engl. J. Med., 2000, 343, 604–610.
- [28] Orwoll, E. S., Miller, P. D., Adachi, J. D. és mtsai: Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. J. Bone Miner. Res., 2010, 25, 2239–2250.

- [29] Zhong, Z. M., Chen, J. T.: Anti-fracture efficacy of risedronic acid in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Drug. Investig.*, 2009, 29, 349–357.
- [30] Black, D., Reid, I. R., Cauley, J. A. és mtsai: The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting Abstracts, Toronto, Canada, 2010. október 15–20. [1070].
- [31] Piazanas, M., Cooper, C., Ebetino, F. H. és mtsai: Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2010, 6, 325–343.
- [32] Watts, N. B., Diab, D. L.: Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, 95, 1555–1565.
- [33] Cummings, S. R., San Martin, J., McClung, M. R. és mtsai: FREEDOM Trial: Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 756–765.
- [34] Brown, J. P., Prince, R. L., Deal, C. és mtsai: Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J. Bone Miner. Res.*, 2009, 14, 1–34.
- [35] Reid, I. R., Miller, P. D., Brown, J. P. és mtsai: Denosumab Phase 3 Bone Histology Study Group: Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J. Bone Miner. Res.*, 2010, 25, 2256–2265.
- [36] Jamal, S. A., Ljunggren, O., Stehman-Breen, C. és mtsai: The effects of denosumab on bone mineral density (BMD) and fracture by level of renal function. European Calcified Tissue Society Congress Abstracts, Glasgow, Scotland, 2010. június 26–30, PP355.
- [37] Cranney, A., Papaioannou, A., Zytaruk, N. és mtsai: Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada: Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *Canad. Med. Assoc. J.*, 2006, 175, 52–59.
- [38] Orwoll, E. S., Scheele, W. H., Paul, S. és mtsai: The effect of teriparatide (human parathyroid hormone [1–34]) therapy on bone density in men with osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 2003, 18, 9–17.
- [39] Lane, N. E., Sanchez, S., Modin, G. W. és mtsai: Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J. Clin. Invest.*, 1998, 102, 1627–1633.
- [40] Pietrogrande, L.: Update on the efficacy, safety, and adherence to treatment of full length parathyroid hormone, PTH (1–84), in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int. J. Womens Health*, 2010, 1, 193–203.
- [41] Reginster, J. Y., Felsenberg, D., Boonen, S. és mtsai: Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58, 1687–1695.
- [42] Seeman, E., Boonen, S., Borgström, F. és mtsai: Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone*, 2010, 46, 1038–1042.
- [43] Reginster, J. Y., Kaufman, J. M., Goemaere, S. és mtsai: Long-term treatment of postmenopausal osteoporotic women with strontium ranelate: Results at 10 years. *Osteopor. Int.*, 2010, 21 (S5), S665.
- [44] Lyritis, G. P., Paspatis, I., Karachalios, T. és mtsai: Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop. Scand. Suppl.*, 1997, 275, 112–114.
- [45] Bolland, M. J., Ames, R. W., Horne, A. M. és mtsai: The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos. Int.*, 2007, 18, 479–486.
- [46] Yue, J., Zhang, X., Dong, B. és mtsai: Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause*, 2010, 17, 1071–1079.
- [47] Delmas, P. D.: How does antiresorptive therapy decrease the risk of fracture in women with osteoporosis? *Bone*, 2000, 27, 1–3.
- [48] Horváth C., Lakatos P., Marton I. és mtsai: Ajánlás az osteoporosis és más metabolikus csontbetegségek diagnosztikájára 2004-ben. *Ca és Csont*, 2003, 6, 78–87.
- [49] Black, D. M., Delmas, P. D., Eastell, R. és mtsai, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 356, 1809–1822.
- [50] Chesnut, III. C. H., Skag, A., Christiansen, C. és mtsai, for the Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE): Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 2004, 19, 1241–1249.
- [51] Sambrook, P., Cranney, A., Adachi, J. D.: Risk reduction of non-vertebral fractures with intravenous ibandronate: post-hoc analysis from DIVA. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2001, 26, 599–604.
- [52] Harris, S. T., Watts, N. B., Genant, H. K. és mtsai: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *J. Am. Med. Assoc.*, 1999, 282, 1344–1352.
- [53] Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B. és mtsai: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*, 1996, 348, 1535–1541.
- [54] Cummings, S. R., Black, D. M., Thompson, D. E. és mtsai: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *J. Am. Med. Assoc.*, 1998, 280, 2077–2082.
- [55] Hansdóttir, H.: Raloxifene for older women: a review of the literature. *Clin. Interv. Aging*, 2008, 3, 45–50.
- [56] Lakatos P., Takács I., Szekeres L., Poór Gy. és a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium: A korral járó és a kortikoszteroidok indukálta osteoporosis diagnosztikus és terápiás protokollja – 2011. In: Háziorvosi Útmutató – Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Medition Kiadó, Budapest, 2010, 2010/3: 215–224.

(Lakatos Péter dr.,
Budapest, Korányi Sándor u. 2/A, 1083
e-mail: lakpet@bell.sote.hu)